

## VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM

GESETZ DES PATENTWESENS

10/50638

DEUTSCHES PATENTAMT

EP 2004

PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 25 MAY 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C37295PC	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des Internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02487	Internationales Anmeldedatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> ) 11.03.2003	Prioritätsdatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> ) 11.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K5/06, C07K5/06		
Anmelder CURACYTE AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der Internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 9 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Bescheids
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  15.07.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  24.05.2004
Name und Postanschrift der mit der Internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Härtinger, S Tel. +49 89 2399-8289



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02487

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

### Beschreibung, Seiten

1-31 in der ursprünglich eingereichten Fassung

### Ansprüche, Nr.

1-15 eingegangen am 08.04.2004 mit Schreiben vom 07.04.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02487

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung,  
 Ansprüche Nr. 14-15 (ursprgl. Fassung) in Bezug auf IA

Begründung:

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 14-15 (ursprgl. Fassung) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):  
 Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.  
 Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
 Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 7 (ursprgl. Fassung)

Nein: Ansprüche 1-6, 8-15 (ursprgl. Fassung)

### Erforderliche Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-15 (ursprgl. Fassung)

### Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-13 (ursprgl. Fassung)

Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02487

---

**2. Unterlagen und Erklärungen:**

**siehe Beiblatt**

Abschnitt I:

1. Mit dem Schreiben vom 07.04.2004 wurden 13 Patentansprüche eingereicht, die alle vorhergehenden ersetzen sollten.

Im neuen Anspruch 1 wurden gegenüber dem ursprünglich eingereichten Anspruchsatz die folgenden Änderungen vorgenommen:

- i) Der Parameter P2 wurde durch die Definition in den ursprünglichen Ansprüchen 5 und 6 ersetzt;
- ii) Die Alternative "3-Guanidinomethylphenylalanin" aus dem ursprünglichen Anspruch 5 wurde durch "D-3-Guanidinomethylphenylalanin" ersetzt;
- iii) Die spezifischen Produkte aus dem Beispiel 4, Nr. 1, 2, 10, 13, 19, 20, 22, 23, 27 und 30 wurden als weitere Alternativen dem neuen Anspruch 1 hinzugefügt;
- iv) Der kennzeichnende Teil des ursprünglichen Anspruch 1, nämlich die Einschränkung, "dass ein oder mehrere geladene Reste ... in den Resten R1, R2, R3 oder R5 vorhanden sind", wurde gestrichen.

Durch den Wegfall der Beschränkung in Gruppe iv) werden nun auch Alternativen beansprucht, in denen kein einziger Rest R1, R2, R3 oder R5 ein "geladener" Rest ist. Ein Beispiel für eine derartige Alternative ist durch die folgende Kombination gegebene: R1 = R2 = R3 = Wasserstoff und R5 = Aryl. Diese Gruppe stellt eine unzulässige Erweiterung des Schutzmfangs im Sinne von Art. 34(2)b) PCT dar. Gemäß Regel 70.2c) PCT wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht ohne Berücksichtigung der Änderung erstellt. Auf diese Rechtsfolge wurde bereits im Amtsbescheid vom 12.02.2004 in Beantwortung der ebenfalls unter Art. 34(2)b) PCT beanstandeten Änderungen hingewiesen.

Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde daher auf der Basis der ursprünglichen Ansprüche 1-15 durchgeführt, die auf dem PCT Formblatt als "ursprgl." gekennzeichnet sind. Alle Angaben in diesem Bericht beziehen sich demnach auf die ursprünglich eingereichten Ansprüche.

Abschnitt III:

1. Die Ansprüche 14 und 15 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Abschnitt V:**

1. Auf die im internationalen Recherchenbericht angegebenen Dokumente wurde Bezug genommen.

D1: HO J Z ET AL: BIOORG. MED. CHEM. LET. & XP002245018

D2: WO-A-01 96366

D3: WO-A-00 58346

D4: US-A-6 030 972

D5: US-A-5 726 159

D6: WO-A-94 29336

D7: KUENZEL S ET AL: BIOORG. MED. CHEM. LET. & XP002245019

2. Die in D1 offenbarten Faktor Xa Inhibitoren (siehe Verbindungen 1 und 2g) unterscheiden sich von den anmeldungsgemäßen Dipeptid Derivaten dadurch, daß sich eine als "geladene Gruppe" angesehene Hydroxyl Gruppe am heterozyklischen Ring befindet, und somit nicht unter das Kennzeichen des Anspruchs 1 fällt, welches eine "geladene Gruppe" in mindestens einem der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder R<sub>5</sub> erfordert.

Es existiert ein generischer Überlappungsbereich zwischen den Produkten der Ansprüche 1-5 aus D2 und dem Erfindungsgegenstand. Die strukturmässtige Verbindung ist das Produkt in Beispiel 2, worin R<sub>4</sub> für BzSO<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> für CH<sub>2</sub>OH stehen. Obwohl die Hydroxyl Gruppe als zur isosteren Amino Gruppe "geladene" Gruppe betrachtete wird, befindet sich diese nicht an der Position der erfindungsgemäßen Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder R<sub>5</sub>.

Aus dem Überlappungsbereich zwischen den Produkten des Anspruchs 1 aus D3 mit dem Erfindungsgegenstand sind zahlreiche spezifische Produkte offenbart, die unter die Definition der Ansprüche 1-6, 8-10 fallen (siehe Tabellen auf den Seiten 34-41, beispielsweise Produkt No. 5, 8, 9, 11, 15, 18-20, 23, 26, 28-29, 31, 33, 35-39). Da die D3 ferner die Verwendung als Antikoagulantia offenbart (siehe Seite

42, Zeile 23), Medikamente und Arzneimittel hierfür beansprucht und die Herstellung über Acyl Gruppen geschützte Amidinobenzylamine erfolgt, scheinen die Ansprüche 1-6, 8-15 nicht die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT gegenüber D3 erfüllt zu haben.

Hinsichtlich D4, D5 und D6 besteht ebenso ein Überlappungsbereich mit dem Anmeldegegenstand.

Die Produkte in den Tabellen 2 und 3 aus D7 fallen unter den beanspruchten Bereich; ferner werden die erfundungsgemäße Verwendung (Fig. 1) und die Herstellung (siehe Synthese der Verbindung 23 auf Seite 647) der Produkte offenbart. Der Gegenstand der Ansprüche 1-6, 8-15 scheint daher nicht die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT gegenüber D7 erfüllt zu haben.

**3. Erfinderische Tätigkeit:**

Die Anmelderin hat sich die Aufgabe gestellt, einen für Faktor Xa Anwendungen geeigneten Wirkstoff bereitzustellen, der neben hoher Aktivität und Selektivität eine hohe Retention im Körper aufweist (siehe Seite 3). Wie aus den Wirkangaben in den Beispielen 2 und 3 hervorgeht wurde diese Aufgabe durch die Merkmale des Kennzeichens in Anspruch 1 gelöst, nämlich durch die Anwesenheit mindestens einer "geladenen" Gruppe in den Resten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder R<sub>5</sub>. Aufgrund der Tatsache, daß lösungsgemäße Faktor Xa wirksame Produkte bekannt sind, wird das strukturelle Grundmotiv eines modifizierten Dipeptides, welches in der P2 Einheit eine D-Konfiguration aufweist und neben der bekannten terminalen Amidino oder Guanidino Gruppe eine weitere "geladene" Gruppe aufweist, nicht als erfinderisch angesehen. Jener Gegenstand, der als neu angesehen werden kann, scheint daher nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen. Die Ansprüche scheinen nicht die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT erfüllt zu haben.

- 1 - Druckexemplar

Curacyte AG  
PCT/EP03/02487

30. Januar 2004  
C37295PC BÖ/AT

Neue Patentansprüche

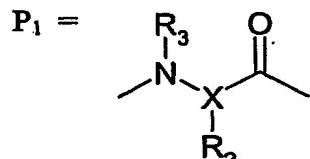
1. Verbindung der allgemeinen Formel I



wobei

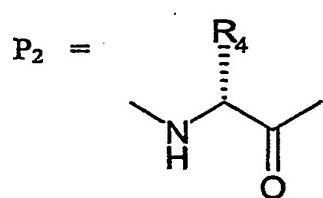
A P<sub>2</sub>—P<sub>1</sub> mit

10



und

15



20

ist;

25

R<sub>1</sub> H oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>COOR<sub>6</sub> mit a = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise mit a = 0, 1 oder 2, ist, wobei R<sub>6</sub> ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist;

30

R<sub>2</sub> gleich -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>COOR<sub>8</sub> mit c = 1, 2, 3 oder 4, wobei R<sub>8</sub> H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Guanidino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Imidazol oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>NHR<sub>10</sub> mit e = 1, 2, 3, 4

- 2 -

oder 5 ist, wobei R<sub>10</sub> H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; und

R<sub>4</sub> ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 3, C-Atomen, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>OR<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SR<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-Guanidino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-Imidazol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-R<sub>11</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>NHR<sub>11</sub> mit f = 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, ist, wobei R<sub>11</sub> ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4 C-Atomen, vor allem tButyl oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; wobei P2 in der Struktur A der allgemeinen Formel I in der D-Konfiguration vorliegt;

20 oder

R<sub>2</sub> ein H ist; und

R<sub>4</sub> gleich -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-Guanidino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-Imidazol oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-R<sub>11</sub> mit f = 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, ist, wobei R<sub>11</sub> ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroarylrest ist, der vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; wobei P2 in der Struktur A der allgemeinen Formel I in der D-Konfiguration vorliegt;

oder

R<sub>2</sub> ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-OR<sub>9</sub> mit d = 1, 2, 3 oder 4, wobei R<sub>9</sub> H ist, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>SR<sub>10</sub>, mit e = 1, 2, 3, 4

- 3 -

wobei R<sub>9</sub> H ist, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>SR<sub>10</sub>, mit e = 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, wobei R<sub>10</sub> H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; und

R<sub>4</sub> gleich -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>Guanidino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>Imidazol oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>R<sub>11</sub> mit f = 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, ist, wobei R<sub>11</sub> ein substituierter oder unsubstituierter oder Heteroarylrest ist, der vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; wobei P2 in der Struktur A der allgemeinen Formel I in der D-Konfiguration vorliegt;

R<sub>3</sub> H oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>R<sub>7</sub> mit b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, vorzugsweise mit b = 2 oder 3, ist, wobei R<sub>7</sub> H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder ein geladener Rest, vorzugsweise eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>COOR<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Amidino-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Hydroxyamidino- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Guanidino-Gruppe mit j = 0, 1 oder 2 ist, wobei R<sub>13</sub> H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

R<sub>5</sub> gleich -SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub> ist, wobei R<sub>12</sub> ein substituierter oder unsubstituierter Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, vorzugsweise Benzyl, ist, wobei R<sub>5</sub> mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>COOR<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Amidino-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Hydroxyamidino- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-Guanidino-Gruppe mit j = 0, 1 oder 2 modifiziert sein kann, wobei R<sub>13</sub> H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

- 4 -

U ein Phenyl- oder Cyclohexylrest ist;  
 ein Heterophenyl- oder Heterocyclohexylrest mit vorzugsweise mindestens  
 einem N, S oder O als Heteroatom, insbesondere Pyridin, Piperidin oder  
 Pyrimidin, ist oder

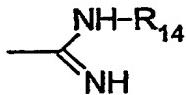
5 ein Thiophenrest ist;

V  $(CH_2)_n$  mit  $n = 0, 1, 2$  oder  $3$ , vorzugsweise  $0$ , ist;

X N oder CH, vorzugsweise CH, ist;

Y N oder  $(CH)_m$  mit  $m = 0$  oder  $1$ , vorzugsweise CH, ist;

Z in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Aminomethyl-, eine Guanidino-  
 10 funktion oder eine Amidinogruppe



15 ist, wobei R<sub>14</sub> H, OH, NH<sub>2</sub>, -COR<sub>15</sub> oder -COOR<sub>15</sub> ist, wobei R<sub>15</sub> ein ver-  
 zweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8,  
 insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen oder ein substituierter  
 oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-  
 rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8,  
 20 vor allem 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 2 C-Atome und der Aryl-  
 oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor al-  
 lem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere geladene Reste vorzugsweise  
 25 abgeleitet von -COOH, -CH(COOH)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>H, NH<sub>2</sub>, einer Amidino-, Hydroxy-  
 amidino-, Amidrazono- oder Guanidinogruppe in den Resten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder  
 R<sub>5</sub> vorhanden sind;

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Prodrugs oder in  
 30 Form ihres Salzes.

- 5 -

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei U an 1, 2 oder 3 Positionen vorzugsweise mit einem Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, oder einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder Propoxyrest substituiert ist.
- 5      3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine Carboxylgruppe als Ester, bevorzugt als Ethylester, geschützt vorliegt, die im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.
- 10     4. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sub>9</sub> in diesem Fall ein Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkyloxycarbonyl- oder A-ralkyloxycarbonyl-Rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome und der Arylrest vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 6 C-Atome besitzt; und wobei R<sub>9</sub> im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird.
- 15     5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>2</sub> in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Citrullin, D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-
- 20     5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>2</sub> in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Citrullin, D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-
- 25     5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>2</sub> in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Citrullin, D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-
- 30     5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>2</sub> in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-2,3-Diaminopropionsäure, D-2,4-Diaminobuttersäure, D-Ornithin, D-Citrullin, D-Homocitrullin, D-Norcitrullin, D-Arginin, D-Homoarginin, D-Norarginin, D-4-Guanidinophenylalanin, D-4-Guanidinophenylhomoalanin, D-4-Guanidinophenylglycin, D-3-Guanidinophenylalanin, D-3-Guanidinophenylhomoalanin, D-3-Guanidinophenylglycin, D-4-Amidinophenylalanin, D-4-Amidinophenylhomoalanin, D-4-Amidinophenylglycin, D-3-Amidinophenylalanin, D-3-Amidinophenylhomoalanin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-4-Aminomethylphenylhomoalanin, D-4-Aminomethylphenylglycin, D-3-Aminomethylphenylalanin, D-3-Aminomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-4-Guanidinomethylphenylglycin, D-3-Guanidinomethylphenylalanin, D-3-Guanidinomethylphenylhomoalanin, D-3-Guanidinomethylphenylglycin, D-

4-Piperidinylalanin, D-4-Piperidinylhomoalanin, D-4-Piperidinylglycin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylhomoalanin, D-4-N-(Amidino)Piperidinylglycin, D-3-Piperidinylalanin, D-3-Piperidinylhomoalanin, D-3-Piperidinylglycin, D-3-Amidinopiperidinylalanin,  
5 D-3-Amidinopiperidinylhomoalanin, D-3-Amidinopiperidinylglycin, D-4-Aminocyclohexylalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylhomoalanin in cis oder trans, D-4-Aminocyclohexylglycin in cis oder trans, n-Butylamidinoglycin, n-Pentylamidinoglycin, n-Propylamidinoglycin, D-Alanin(3-(1-N-Piperazinyl) oder D-Homoalanin(3-(1-N-Piperazinyl)).

10

6. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>2</sub> in der Struktur A der allgemeinen Formel I von einer der folgenden Aminosäuren in der D-Konfiguration abstammt: D-Canavanin, D-Homocanavanin, D-Norcanavanin, 2-Amino-4-Amidinohydrazono-Buttersäure, 2-Amino-3-Amidinohydrazono-Propionsäure, 2-Amino-5-Amidinohydrazono-Pentansäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Buttersäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Propionsäure, 2-Amino-4-(Pyridin-4-ylamino)-Pentansäure, 4-Imidazolyl-Propargylglycin, D-Histidin, D-Homohistidin, D-Histidin-(1-Methyl), D-Homohistidin-(1-Methyl), D-Histidin-(3-Methyl), D-Homohistidin-(3-Methyl), D-Alanin(4-[5-2(-amino)imidazoyl], D-Homoalanin(4-[5-2(-amino)imidazoyl], D-Glycin(4-[5-2(-amino)imidazoyl], D-Alanin(4-Pyridyl), D-Homoalanin(4-Pyridyl), D-Glycin(4-Pyridyl), D-Alanin(3-Pyridyl), D-Homoalanin(3-Pyridyl), D-Glycin(3-Pyridyl), D-Alanin(2-Pyridyl), D-Homoalanin(2-Pyridyl), D-Glycin(2-Pyridyl), D-Alanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(2-Pyrimidinyl), D-Alanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-Homoalanin(3-(5-Pyrimidinyl), D-2-Amino-3-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-buttersäure, D-Alanin(3-(2-benzimidazoyl)), D-Homoalanin(3-(2-benzimidazoyl)), D-Alanin(3-(3-Quinolinyl), D-Homoalanin(3-(3-Quinolinyl), D-Tryptophan, D-Homotryptophan, D-Tryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-Homotryptophan das mit Aminoalkylgruppen am Indolring substituiert ist, D-

- 7 -

2-Amino-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-4-(6-amino-2-methyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-2-Amino-3-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-propionsäure, D-2-Amino-

5 4-(6-amino-2,4-dimethyl-pyridin-3-yl)-buttersäure, D-4-

Hydroxyamidinophenylalanin, D-4-Hydroxyamidinophenylhomoalanin, D-4-

Hydroxyamidinophenylglycin, D-3-Hydroxyamidinophenylalanin, D-3-

Hydroxyamidinophenylhomoalanin, D-3-Hydroxyamidinophenylglycin, D-4-

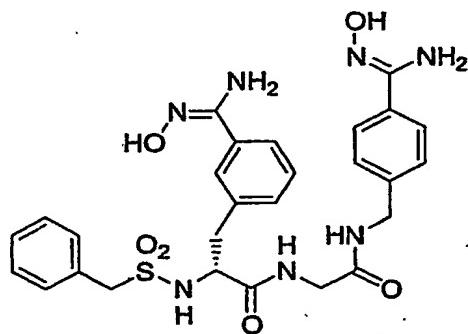
Aminophenylalanin, D-4-Aminophenylhomoalanin, D-4-Aminophenylglycin,

10 D-3-Aminophenylalanin, D-3-Aminophenylhomoalanin, D-3-

Aminophenylglycin.

7. Verbindung der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung die folgende Struktur aufweist:

15



20

wobei die in der Struktur enthaltenen Hydroxamidinogruppen im Sinne eines Prodrugs erst nach Aufnahme im Körper in die analogen Amidinogruppen umgewandelt werden, wodurch die inhibitorisch wirksame Inhibitorstruktur entsteht.

25

8. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent am substituierten Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ein Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor, ist.

9. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen bevorzugt als Salze vorliegen, vorzugsweise mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder vorzugsweise als Salze mit geeigneten organischen Säuren.
10. Verbindung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass bevorzugte Salze von Mineralsäuren auch Sulfate sind und geeignete organische Säuren beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure, Methylsulfonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure oder Trifluoressigsäure sind, wobei bevorzugte Salze von organischen Säuren Acetate sind.
11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sequentiell die entsprechenden Aminosäuren an ein 4-Acetyloxamidinobenzylamin angekoppelt werden, wobei die N-terminale Aminosäure entweder den R<sub>5</sub>-Rest bereits trägt oder dieser anschließend daran gebunden wird.
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
13. Arzneimittel nach Anspruch 12, wobei das Arzneimittel in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt wird.
14. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 zur The-

- 9 -

rapie oder Prophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines thromboembolischen Ereignisses, insbesondere in oraler, subkutaner, intravenöser oder transdermaler Form.

- 5 15. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13 zur Diagnose eines thromboembolischen Ereignisses.